

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**CAFFEINA CITRATO MONICO**

(caffeina citrato)

**Monico S.p.A.**

**Numero di AIC: 048245**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per CAFFEINA CITRATO MONICO. Esso spiega come il medicinale CAFFEINA CITRATO MONICO è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare CAFFEINA CITRATO MONICO.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di CAFFEINA CITRATO MONICO i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È CAFFEINA CITRATO MONICO E A COSA SERVE?**

CAFFEINA CITRATO MONICO è un medicinale contenente il principio attivo caffeina citrato ed è disponibile come soluzione per infusione e soluzione orale nei dosaggi da 10 mg/ml e 20 mg/ml.

CAFFEINA CITRATO MONICO contiene il principio attivo caffeina citrato che appartiene alla classe delle sostanze attive denominate “metilxantine”. La caffeina stimola il sistema nervoso centrale agendo come inibitore competitivo dei recettori dell’adenosina, producendo come effetto un aumento della frequenza del respiro e della ventilazione al minuto.

Il medicinale CAFFEINA CITRATO MONICO è indicato per il trattamento dell’interruzione della respirazione nei neonati prematuri (apnea primaria dei neonati prematuri) provocata dallo sviluppo incompleto dei centri della respirazione del bambino.

CAFFEINA CITRATO MONICO soluzione per infusione e soluzione orale 10 mg/ml è un “medicinale ibrido”, cioè è analogo del “medicinale di riferimento” Peyona, già autorizzato in Italia, ma è disponibile in un dosaggio diverso.

CAFFEINA CITRATO MONICO soluzione per infusione e soluzione orale 20 mg/ml è un “medicinale generico”, cioè è analogo del “medicinale di riferimento” Peyona.

**2) COME È PRESCRITTO/USATO CAFFEINA CITRATO MONICO?**

CAFFEINA CITRATO MONICO 10 mg/ml e 20 mg/ml soluzione per infusione e soluzione orale può essere prescritto e somministrato solo da parte di centri ospedalieri (Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile).

La dose di CAFFEINA CITRATO MONICO viene stabilita sulla base del peso del neonato. La dose iniziale è di 20 mg per chilogrammo di peso corporeo. La dose di mantenimento è di 5 mg per chilogrammo di peso corporeo ogni 24 ore. Caffeina citrato Monico può essere utilizzato direttamente dopo il prelievo dalla fiala o in alternativa diluito in soluzioni sterili. Può essere somministrato mediante infusione endovenosa o per via orale (per le dosi di mantenimento).

**Caffeina citrato Monico deve essere utilizzato soltanto in unità di cure intensive neonatali dotate di attrezzature idonee alla sorveglianza ed al monitoraggio dei pazienti. Il trattamento deve essere iniziato sotto il controllo di un medico esperto in cure intensive neonatali.**

Se ha dubbi si rivolga al medico del suo bambino.

Per maggiori informazioni riguardo alle dosi raccomandate per CAFFEINA CITRATO MONICO si può leggere il foglio illustrativo ([link](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home)) o contattare il medico o il farmacista.

**3) COME FUNZIONA CAFFEINA CITRATO MONICO?**

CAFFEINA CITRATO MONICO, il cui codice ATC è N06BC01, contiene il principio attivo caffeina citrato. La caffeina appartiene alla classe dei medicinali denominati “Psicoanalettici, derivati della xantina”. Agisce come inibitore competitivo dei recettori dell’adenosina producendo una stimolazione del sistema nervoso centrale che si traduce in molteplici effetti: stimolazione dei centri della respirazione, aumento della ventilazione minuto, riduzione della soglia dell’ipercapnia, incrementata risposta all’ipercapnia, aumento del tono muscolare, ridotta fatica diaframmatica, aumento della velocità del metabolismo e aumento del consumo di ossigeno.

**4) COME È STATO STUDIATO CAFFEINA CITRATO MONICO?**

CAFFEINA CITRATO MONICO è un medicinale somministrato in soluzione acquosa per via endovenosa o per via orale che contiene la stessa sostanza attiva, e simile composizione in termini di eccipienti, del medicinale di riferimento. Il dosaggio da 10 mg/ml, avente una concentrazione inferiore a quella autorizzata per il medicinale di riferimento, non ha richiesto la presentazione di nuovi dati clinici, essendo il regime posologico raccomandato identico a quello autorizzato per il medicinale di riferimento.

Trattandosi di una soluzione per infusione o per uso orale, in accordo a quanto previsto alle linee guida di riferimento, è stata concessa l’esenzione dagli studi di bioequivalenza.

L’equivalenza tra CAFFEINA CITRATO MONICO e il medicinale di riferimento Peyona è stata dimostrata sulla base di studi di confronto delle proprietà chimico-fisiche delle due formulazioni.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI CAFFEINA CITRATO MONICO?**

CAFFEINA CITRATO MONICO è un medicinale generico/ibrido che è stato dimostrato equivalente al medicinale di riferimento. Pertanto i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ CAFFEINA CITRATO MONICO E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Peyona, i benefici di CAFFEINA CITRATO MONICO sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (OSP).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI CAFFEINA CITRATO MONICO?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a CAFFEINA CITRATO MONICO.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A CAFFEINA CITRATO MONICO**

Il **12.10.2021** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di CAFFEINA CITRATO MONICO 10 mg/ml e 20 mg/ml soluzione per infusione e soluzione orale.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa per CAFFEINA CITRATO MONICO segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con CAFFEINA CITRATO MONICO si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 21/12/2021.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Monico S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale CAFFEINA CITRATO MONICO 10 mg/ml e 20 mg/ml soluzione per infusione e soluzione orale il 12/10/2021.

CAFFEINA CITRATO MONICO è un medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile.

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. per il dosaggio da 10 mg/ml e ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i. per il dosaggio da 20 mg/ml.

CAFFEINA CITRATO MONICO 10 mg/ml soluzione per infusione e soluzione orale è un medicinale “ibrido” contenente il principio attivo caffeina citrato, presente nel medicinale di riferimento Peyona, autorizzato in Italia da più di 10 anni, a un dosaggio diverso da quello disponibile per il medicinale di riferimento.

CAFFEINA CITRATO MONICO 20 mg/ml soluzione per infusione e soluzione orale è un medicinale “generico” contenente il principio attivo caffeina citrato, presente nel medicinale di riferimento Peyona, autorizzato in Italia da più di 10 anni e disponibile nel medesimo dosaggio.

La caffeina appartiene alla categoria farmaco terapeutica: Psicoanalettici, derivati della xantina, codice ATC: N06BC01. L’effetto della caffeina nel trattamento dell’apnea primaria nei neonati prematuri è riconducibile alla sua attività stimolante del sistema nervoso centrale. Agendo come inibitore competitivo dei recettori adenosinici la caffeina produce un’attivazione del sistema nervoso autonomo simpatico. L’attività simpatico-mimetica determina l’aumento della frequenza cardiaca e della pressione del sangue, la vasodilatazione, la glicogenolisi e l’aumento della frequenza respiratoria.

Poiché CAFFEINA CITRATO MONICO contiene un principio attivo noto, non sono stati presentati studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Peyona è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non sono stati presentati studi di biodisponibilità, trattandosi di un medicinale disponibile come soluzione, somministrato per via parenterale e contenente la stessa sostanza attiva e simile composizione in termini di eccipienti del medicinale di riferimento.

Per il dosaggio da 10 mg/ml, avente una concentrazione pari alla metà di quella autorizzata per il medicinale di riferimento, non sono stati presentati dati clinici aggiuntivi giacché le dosi raccomandate per questo dosaggio erano già autorizzate per il medicinale di riferimento Peyona.

In accordo alle linee guida sono stati presentati studi comparativi *in-vitro* tra il medicinale CAFFEINA CITRATO MONICO e il medicinale di riferimento Peyona per dimostrare che le caratteristiche chimico-fisiche delle due formulazioni sono simili.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (Good Manufacturing Practice - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. È stato presentato un Piano di gestione del rischio (Risk Management Plan – RMP) accettabile.

Il titolare di AIC ha presentato un’adeguata giustificazione per la mancata presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto CAFFEINA CITRATO MONICO contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

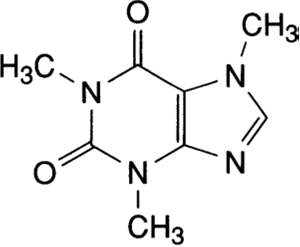
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO**

INN: Caffeine

Nome chimico: 1,3,7-Trimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

Struttura:



Formula molecolare: C8H10N402

Peso molecolare: 194.2

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: poco solubile in acqua, solubile in acqua bollente, leggermente solubile in etanolo (96%). Si dissolve in soluzioni concentrate di salicilati e benzoati alcalini. Sublima rapidamente.

Polimorfismo: Forma anidra tipo II. Il polimorfismo non influisce sulla solubilità della sostanza attiva nel medicinale in quanto la solubilizzazione della caffeina è legata alla formazione del complesso caffeina citrato.

Il principio attivo caffeina usato nella produzione del medicinale è conforme alla monografia di Farmacopea Europea (Monografia 0267). Per la produzione di CAFFEINA CITRATO MONICO è proposto un produttore di sostanza attiva che è titolare di un CEP rilasciato dal Direttorato Europeo della Qualità dei medicinali (EDQM). Tutti gli aspetti della produzione e del controllo della sostanza attiva sono coperti dal CEP.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

CAFFEINA CITRATO MONICO è disponibile come soluzione per infusione e soluzione orale nei dosaggi da 10 mg/ml, corrispondenti a 5 mg/ml di caffeina base, e 20 mg/ml corrispondenti a 10 mg/ml di caffeina base. Poiché la caffeina non è solubile in acqua, è formulata come un complesso con il citrato. Gli eccipienti utilizzati nella formulazione sono acido citrico, sodio idrossido e acqua per preparazioni iniettabili. Gli eccipienti utilizzati nella formulazione sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea. E’ stata fornita una dichiarazione relativa all’assenza del rischio BSE/TSE. Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e degli studi di caratterizzazione chimico-fisica del medicinale CAFFEINA CITRATO MONICO e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Il medicinale è disponibile in fiale in vetro tipo I da 1 ml e 2 ml. Per le fiale sono state fornite specifiche, certificati analitici e le dichiarazioni di conformità alla Farmacopea Europea.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni con l’indicazione di non refrigerare o congelare. Il medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo l’apertura della fiala.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di CAFFEINA CITRATO MONICO è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di CAFFEINA CITRATO MONICO dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto CAFFEINA CITRATO MONICO contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Peyona è autorizzato in Italia da oltre 10 anni. Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi clinici, in quanto CAFFEINA CITRATO MONICO contiene un principio attivo noto: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Peyona è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

**Tossicologia**

La tossicologia di caffeina citrato è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di caffeina citrato è ben conosciuta. Fatta eccezione per gli studi di equivalenza chimico-farmaceutica, non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto CAFFEINA CITRATO MONICO contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale di riferimento Peyona autorizzato in Italia da più di 10 anni.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di CAFFEINA CITRATO MONICO è ben conosciuto

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

È stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di CAFFEINA CITRATO MONICO.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

| **Riassunto delle Problematiche di Sicurezza** | |
| --- | --- |
| Rischi Importanti Identificati | Danno renale/compromissione epatica – disturbi cardiaci nei neonati con malattie cardiache pre-esistenti - convulsioni |
| Rischi Importanti Potenziali | Enterocolite necrotizzante – ipossia cerebrale e danno cerebrale – astinenza– errore terapeutico – esposizione attraverso la madre |
| Informazioni Mancanti | Neonati molto prematuri – interazioni con altri medicinali |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza. Oltre alle misure indicate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto, che è accluso nella confezione, in linea con quanto previsto per il medicinale di riferimento Peyona, sono state attuate attività addizionali di minimizzazione del rischio, che prevedono la distribuzione nelle Unità di terapia Intensiva neonatali di una scheda informativa contenente alcune informazioni chiave relative alle problematiche di sicurezza del medicinale, avvertenze e indicazioni sull’uso appropriato e sicuro di CAFFEINA CITRATO MONICO, incluse le informazioni sul calcolo della dose.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di CAFFEINA CITRATO MONICO sono state presentate sufficienti informazioni di qualità e sicurezza.

Il rapporto beneficio/rischio di CAFFEINA CITRATO MONICO è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. e i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di CAFFEINA CITRATO MONICO è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Gli studi di equivalenza e le relative conclusioni confermano che CAFFEINA CITRATO MONICO e il medicinale di riferimento sono equivalenti.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA ([link](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci)).